

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ameluz 78 mg/g geeli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma (g) geeliä sisältää 5-aminolevuliinihappohydrokloridia määrän, joka vastaa 78 mg 5-aminolevuliinihappoa .

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi gramma geeliä sisältää 2,4 mg natriumbentsoattia (E211), 3 mg soijapavun fosfatidyylikoliinia ja 10 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Geeli.

Valkoinen tai kellertävä geeli.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kasvojen tai päänahan alueen vaikeusasteeltaan lievän tai keskivaikean (Olsenin asteet 1–2, ks. kohta 5.1) aktiivisen keratoosin ja kenttäkarsinogeneesin hoito aikuisilla.

Aikusten sellaisen pinnallisen ja/tai nodulaarisen tyvisolusyövän (basaliooma, BCC) uusintahoidon, jota ei voida leikata mahdollisen hoitoon liittyvän sairastuvuuden ja/tai huonon kosmeettisen tuloksen takia.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Ameluzia on käytettävä fotodynaamiseen hoitoon perehtyneen lääkärin, sairaanhoitajan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

#### Aikuiset

*Aktiivisten keratoosien (AK) hoito:* yhden (päivänvalolla tai punavalolampulla annettavan) fotodynaamisen hoitokerran aikana hoidetaan yksi tai useampi leesio tai karsinogeneesikenttä (ihoalueet, jossa useampia AK-leesioita ympäröi aktiivinen ja auringon aiheuttama vaurio). Aktiivisen keratoosin aiheuttamat leesiot tai kentät arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua hoidosta. Hoidetut leesiot tai kentät, jotka eivät ole täysin parantuneet 3 kuukauden kuluttua, hoidetaan uudelleen.

*Tyvisolusyövän (BCC, basaliooma) hoito:* kahden punavalolampulla annettavan fotodynaamisen hoitokerran aikana hoidetaan yksi tai useampi leesiokohta siten, että hoitokertojen väli on noin yksi viikko. Tyvisolusyövän aiheuttamat leesiot arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua viimeisestä hoitokerrasta. Hoidetut leesiokohdat, jotka eivät ole täysin parantuneet 3 kuukauden kuluttua, hoidetaan uudelleen.

#### Pediatriset potilaat

Ameluzin käytölle pediatrien potilaiden hoidossa ei ole merkittävää tarvetta. Tietoja valmisteen käytöstä tämän potilasryhmän hoidossa ei ole saatavilla.

### Antotapa

Ameluz on tarkoitettu iholle.

#### *AK:n, kenttäkarsinogeneesin ja BCC:n hoito punaista valoa tuottavan lampun avulla*

- a) *Leesiokohtien valmistelu:* Ennen Ameluz-geelin levittämistä leesiot on pyyhittävä huolellisesti etanoliin tai isopropanoliin kastetulla vanulapulla ihon rasvan poistamiseksi. Hilseilevä iho ja pintakerrostumat on poistettava tarkasti ja leesioalueiden pinta karheitettava varovasti. Verenvuotojen aiheuttamista on vältettävä. Tyvisolusyövän nodulaarisia leesioita peittää usein kiinteä epidermisen keratiinikerros, joka on poistettava. Paljaana oleva syöpäainekas poistetaan varovaisesti mutta kasvaimen reuna-alueen ulkopuolella olevaa ainesta ei saa yrittää poistaa.
- b) *Geelin levittäminen:* Ameluzia levitetään leesion alueelle tai karsinogeneesikentille noin 20 cm<sup>2</sup>:n alueille 1 mm:n paksuisena kerroksena käsineillä suojatuilla sormenpäillä tai lastalla. Geeliä levitetään leesiolle tai kentille ja noin viiden millimetrin alueelle leesioiden ympäri noin yhden millimetrin paksuisena kerroksena. Geelin on annettava kuivua noin 10 minuutin ajan, minkä jälkeen hoidettava alue peitetään tiiviillä valoa läpäisemättömällä siteellä kolmen tunnin ajaksi. Tämän jälkeen side poistetaan ja jäljellä oleva geeli pyyhittään pois. Geeliä voidaan levittää myös leesioita ympäröivälle terveelle iholle, mutta silmien, sierainten, suun, korvien tai limakalvojen aluetta on vältettävä (vähintään yhden cm:n etäisyyttä on noudatettava). Ameluzin joutumista silmiin tai limakalvoille on vältettävä. Vahingon sattuessa silmät ja limakalvot on huuhdeltava vedellä.
- c) *Valohoito:* Heti leesioalueiden puhdistamisen jälkeen hoidettava alue altistetaan punaiselle valolle, jonka valospektri on joko kapea 630 nm ja valoannos noin 37 J/cm<sup>2</sup>, tai leveä ja yhtäjaksoinen 570–670 nm ja valoannos 75–200 J/cm<sup>2</sup>. On tärkeää varmistaa, että annettava valoannos on oikea. Valoannos määritetään seuraavien tekijöiden mukaan: valokentän laajuus, lampun ja ihon pinnan välinen etäisyys sekä valaisuaika. Nämä tekijät vaihtelevat lampun tyyppin mukaan. Annettavaa valoannosta on tarkkailtava, jos käytettävissä on sopiva annosilmaisim. Lamppu on asetettava hoidon ajaksi käyttöohjeen mukaisella etäisyydellä ihosta. Kapean spektrin lamppua suositellaan paremman hoitotuloksen saavuttamiseksi. Alueita, joilla ilmenee ohimeneviä haittavaikutuksia, voidaan hoitaa oireenmukaisesti. Leveämmän, yhtäjaksoisen spektrin valoa voidaan käyttää, jos potilas ei siedä kapeaspektrisiä valonlähteitä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Katso myös kohta 6.6.

#### *AK:n ja kenttäkarsinogeneesin hoito päivänvalon avulla:*

- a) *Ennen hoitoa huomioitavaa:* Päivänvalohoitoa käytetään vain olosuhteissa, jotka ovat riittävän miellyttävät kaksi tuntia kestävässä ulkona oleskeluun (kun lämpötila > 10 °C). Jos sää on sateinen tai todennäköisesti muuttuu sateiseksi, päivänvalohoitoa ei pidä käyttää.
- b) *Leesiokohtien valmistelu:* Auringolle altistuvan ihon suojaamiseksi iholle levitetään aurinkovoidetta 15 minuuttia ennen leesioiden esikäsitteilyä. Tällöin käytetään vain sellaisia aurinkovoiteita, joissa on kemialliset suodattimet ja joiden suojakerroin on vähintään 30. Aurinkovoiteita, joissa on fysikaalisia suodattimia, esim. titaanidioksidi, sinkkioksidi jne., ei pidä käyttää, sillä ne estävät valon absorptiota ja voivat sen vuoksi vaikuttaa tehoon. Ennen Ameluz-geelin levittämistä leesiot on pyyhittävä huolellisesti etanoliin tai isopropanoliin kastetulla vanulapulla ihon rasvan poistamiseksi. Hilseilevä iho ja pintakerrostumat on poistettava huolellisesti ja leesioalueiden pinta karheitettava varovasti. Verenvuotojen aiheuttamista on vältettävä.
- c) *Geelin levittäminen:* Ameluzia levitetään leesion alueelle tai karsinogeneesikentille ohut kerros käsineillä suojatuilla sormenpäillä tai lastalla. Geeliä levitetään leesiolle tai kentille ja noin viiden millimetrin alueelle leesioiden ympäri. Okklusiosidettä ei tarvita. Geeliä voidaan levittää myös

leesioita ympäröivälle terveelle iholle, mutta silmien, sierainten, suun, korvien tai limakalvojen aluetta on vältettävä (vähintään yhden cm:n etäisyyttä on noudatettava). Ameluzin joutumista silmiin tai limakalvoille on vältettävä. Vahingon sattuessa silmät ja limakalvot on huuhdeltava vedellä. Geeliä ei saa pyyhkiä pois fotodynaamisen päivänvalohoitokerran aikana.

- d) *Valohoito käytettäessä päivänvaloa AK:n hoitoon:* Olosuhteiden ollessa sopivat (ks. kohta a. *Ennen hoitoa huomioitavaa*) potilaat siirtyvät ulos 30 minuutin kuluessa geelin levittämisen jälkeen ja pysyttelevät jatkuvasti 2 tunnin ajan täydessä päivänvalossa. Kuumalla ilmalla on sallittua hakeutua varjoon. Ulkonaoloajan keskeytyminen on korvattava pitemmällä valohoitoajalla. Jäljellä oleva geeli poistetaan valolle altistumisen päätyttyä.

Leesiot tulee arvioida uudelleen kolmen kuukauden kuluttua, jolloin jäljellä olevat leesiot tai kentät voidaan hoitaa uudelleen. On suositeltavaa vahvistaa tyvisolusyövän vaste koepalojen histologisella tutkimuksella, jos sitä pidetään tarpeellisena. Tämän jälkeen tyvisolusyövän tiivis kliininen tarkkailu pitkällä aikavälillä, tarvittaessa histologisella tutkimuksella, on suositeltavaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, porfyriineille, soijalle tai pähkinöille, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Porfyria.
- Tunnetut patologiastaan ja yleisyydeltään vaihtelevat fotodermatoosit, esimerkiksi aineenvaihdunnan häiriöt, kuten aminohappojen erittyminen virtsaan, idiopaattiset tai immunologiset häiriöt, kuten monimuotoiset valoihottumat, geneettiset häiriöt, kuten kseroderma pigmentosum, tai sairaudet, joita auringonvalolle altistuminen kiihdyttää tai pahentaa, kuten lupus erythematosus tai pemphigus erythematosus.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Ohimenevän täydellisen muistinmenetyksen (TGA) riski

Hyvin harvoissa tapauksissa fotodynaaminen hoito (PDT) voi olla ohimenevän täydellisen muistinmenetyksen (transientti globaali amnesia, TGA) laukaiseva tekijä. Vaikka tarkkaa mekanismia ei tunneta, PDT-hoitoon liittyvä stressi ja kipu voivat lisätä ohimenevän muistinmenetyksen kehittymisen riskiä. Jos muistinmenetys havaitaan, PDT-hoito on lopetettava välittömästi (ks.kohta 4.8).

#### Immuunisalpaajien käyttö

Koska tulehdusvaste on tärkeä PDT-hoidon teholle, immuunisalpaajahoitoa saavat potilaat suljettiin pois Ameluz-valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskevista kliinisistä tutkimuksista. Kokemusta Ameluz-valmisteen käytöstä immuunisalpaajia käyttävillä potilailla ei ole. Immuunisalpaajien käyttöä ei suositella Ameluz-hoidon aikana.

#### Ameluzia ei saa käyttää verta vuotaviin leesioihin

Mahdollinen verenvuoto on tyrehdytettävä ennen geelin levittämistä. Ameluzin käytöstä ei ole kokemuksia potilailla, joilla on perinnöllinen tai hankittu hyytymishäiriö. Näillä potilailla on noudatettava erityistä varovaisuutta verenvuodon välttämiseksi leesioden hoitovalmistelujen yhteydessä (ks. kohta 4.2).

#### Limakalvojen ja silmien ärsytyksen riski

Ameluz voi aiheuttaa limakalvojen tai silmien ärsytystä. Apuaineista natriumbentsoaatti voi aiheuttaa ihon, silmien ja limakalvojen lievää ärsytystä. Propyleeniglykoli voi aiheuttaa ärsytystä. On noudatettava erityistä varovaisuutta, jotta Ameluzia ei joudu silmiin tai limakalvoille. Jos niin tapahtuu vahingossa, alue on huuhdeltava vedellä.

Ameluzia ei saa käyttää ihoalueille, joilla on muita sairauksia tai tatuointeja.

Hoidettavan alueen ihosairaudet (ihotulehdus, paikallinen infektio, psoriasis, ihottuma sekä hyvän- tai pahanlaatuiset ihosyövät) ja tatuoinnit voivat vaikeuttaa hoidon onnistumista ja arviointia. Tällaisista tilanteista ei ole kokemuksia.

#### Ameluz lisää valotoksisuutta ohimenevästi

Kaikki UV-hoidot on lopetettava ennen valohoidon aloittamista. Hoidettujen leesioalueiden ja niitä ympäröivän ihon altistamista auringolle on yleisenä varotoimenpiteenä vältettävä noin 48 tunnin ajan hoidon jälkeen. Samanaikainen tunnettujen fototoksisten tai valoallergiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten mäkikuisman, griseofulviinin, tiatsididiureettien, sulfonyyliureaivalmisteiden, fentiatsiinien, sulfonamidien, kinolonien ja tetrasykliinien, käyttö saattaa lisätä fotodynaamisen hoidon aiheuttamia fototoksisia reaktioita.

#### Allergisen reaktion riski

Ameluz sisältää soijapavun fosfatidyylikoliinia, eikä sitä pidä käyttää potilailla, joiden tiedetään olevan allergisia pähkinälle tai soijalle (ks. kohta 4.3).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Paikallisesti käytetty Ameluz ei lisää 5-aminolevuliinihapon tai protoporfyyriini IX:n pitoisuutta plasmassa.

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) 5-aminolevuliinihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä Ameluzin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö 5-aminolevuliinihappo/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava 12 tunnin ajaksi Ameluz-hoidon jälkeen.

#### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja 5-aminolevuliinihapon vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ameluz-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Ameluzin kliinisissä tutkimuksissa useimmilla hoitoa aktiiviseen keratoosiin ja tyvisolusyöpään saaneilla tutkittavilla havaittiin paikallisia ihereaktioita antopaikassa. Tämä on odotettavissa oleva vaikutus, sillä fotodynaaminen hoito perustuu vaikuttavana aineena käytetystä 5-aminolevuliinihaposta syntetisoidun protoporfyyriini IX:n fototoksiin vaikutuksiin.

Yleisimmät oireet olivat ärsytys, punoitus, kipu ja turvotus antopaikassa. Vaikutusten voimakkuus määräytyy fotodynaamisessa hoidossa käytetyn valon tyypin mukaan. Vaikutusten voimakkuus korreloi myös kapealla valospektrillä saavutettavan paremman hoitotuloksen kanssa (ks. kohta 5.1). Haittavaikutusten, erityisesti kivun, voimakkuus oli vähäisempi kun Ameluz-valmistetta käytettiin yhdessä päivänvaloa käyttävän PDT-hoidon kanssa.

Useimmat haittavaikutukset ilmenevät valohoidon aikana tai pian sen jälkeen. Oireet ovat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita (tutkijan neliportaisella asteikolla arvioituna) ja kestävät useimmiten 1–4 päivää. Joissakin tapauksissa ne voivat kuitenkin kestää 1–2 viikkoa ja jopa pidempään. Haittavaikutukset ovat harvoin vaatineet hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

### Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Haittavaikutusten esiintyvyyttä fotodynaamista Ameluz-hoitoa pivotaalisissa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla 574 potilaalla on kuvattu seuraavassa taulukossa. Kaikki nämä haittavaikutukset eivät olleet vakavia. Taulukossa esitetään lisäksi vakavia haittavaikutuksia, jotka ilmoitettiin markkinoilletulon jälkeen. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Yhteenveto fotodynaamista 5-aminolevuliinihappo-hoitoa saaneilla potilailla raportoiduista haittavaikutuksista

Elinluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Antopaikassa: rakkulat Muualla kuin antopaikassa: rakkulainen ihottuma
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Hermostuneisuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Ohimenevä täydellinen muistinmenetys (ml. sekavuus ja desorientaatio) *, dysestesia
Silmät	Melko harvinainen	Silmäluomen turvotus, näön hämärtyminen, näön heikkeneminen
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen	Rakkula, ihon kuivuminen, pieni verenpurkauma
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Melko harvinainen	Selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Antopaikassa: punoitus, kipu (ml. kirvelevä kipu), ärsytys, kutina, turvotus, rupi, ihon kuoriutumisen, kovettuma, parestesia
	Yleinen	Antopaikassa: rakkulat, erityis, eroosio, reaktio, epämukavuuden tunne, herkistynyt kivuntunto, verenvuoto, kuumotus
	Melko harvinainen	Antopaikassa: värjäytyminen, haavauma, turvotus, tulehdus, yliherkkyys* <sup>1</sup> Muualla kuin antopaikassa: vilunväristykset, kuumotus, kuume, kipu, uupumus, haavauma
Vammat ja myrkytykset	Melko harvinainen	Haavavuoto
Verisuonisto	Melko harvinainen	Kuumat aallot

\* Tiedot markkinoillaolajalta.

<sup>1</sup> Tätä reaktiota esiintyy myös ennen valohoitoa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Yliannostus on epätodennäköistä paikallisessa käytössä, eikä siitä ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa. Systeeminen toksisuus ei ole todennäköistä, jos Ameluzia niellään vahingossa. Suojausta auringonvalolta 48 tunnin ajan ja antopaikan tarkkailua kuitenkin suositellaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, fotodynaamisessa/säteilyhoidossa käytettävät herkistäjät, ATC-koodi: L01XD04

#### Vaikutusmekanismi

Paikallisesti käytetty 5-aminolevuliinihappo (ALA) metaboloituu protoporfyyriini IX:ksi, joka on hoidettavien aktiivisen keratoosin ja tyvisolusyövän leesioiden solujen sisälle kertyvä fotoaktiivinen yhdiste. Protoporfyyriini IX aktivoidaan punaisella valolla, jonka aallonpituus ja energia ovat tarkoitukseen sopivia. Hapen läsnä ollessa muodostuu reaktiivisia happilajeja. Nämä vaurioittavat solukomponentteja ja lopulta tuhoavat kohdesolut.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Aktiivisen keratoosin (AK) ja kenttäkarsinogeeniesin hoito:

Ameluzin tehoa ja turvallisuutta aktiivisen keratoosin (AK) hoidossa on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 696 potilasta. Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa Ameluz-hoitoa sai kaikkiaan 436 potilasta. Kaikilla osallistuneilla oli vähintään 4 lievää tai keskivaikeaa aktiivisen keratoosin aiheuttamaa leesiota kasvoissa ja/tai päänahassa. Antopaikka valmisteltiin ja valmisteen annettiin vaikuttaa kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla. Jos leesiot tai karsinogeenikentät eivät olleet parantuneet täydellisesti 12 viikon kuluttua ensimmäisestä hoidosta, hoito toistettiin samanlaisena.

Satunnaistetussa sokkoutetussa kliinisessä 571 AK-potilasta käsittäneessä tutkimuksessa, ja seurannassa 6 tai 12 kuukautta tutkimuksen jälkeen, tutkittiin fotodynaamisen Ameluz-hoidon yhdenvertaisuutta kaupallisesti rekisteröidyn voiteen kanssa, joka sisältää 16-prosenttista metyyliaminolevulinaattia (MAL, metyyli-[5-amino-4-oksopentanoaatti]), ja paremmuutta lumelääkkeeseen verrattuna. Punaisena valona oli joko kapean valospektrin lamppu (Aktilite CL 128 tai Omnilux PDT) tai lamppu, jonka valospektri oli leveämpi ja yhtäjaksoinen (Waldmann PDT 1200 L tai Hydrosun Photodyn 505 tai 750). Ensijaisena päätetapahtumana oli täydellinen paraneminen 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Ameluz (78,2 %) oli merkitsevästi tehokkaampi kuin MAL (64,2 %, [97,5 %:n luottamusväli: 5,9; ∞]) ja lumelääke (17,1 %, [95 %:n luottamusväli: 51,2; 71,0]). Täydellisen paranemisen vaste oli parempi Ameluzilla (90,4 %) verrattaessa MAL:iin (83,2 %) ja lumelääkkeeseen (37,1 %). Paranemistavasteeseen ja siedettävyyteen vaikuttivat käytetyt valolähteet. Seuraavassa taulukossa on esitetty hoidon teho ja antopaikassa tilapäisesti esiintyneet haittavaikutukset (kipu ja punoitus) fotodynaamisen hoidon aikana eri valolähteitä käytettäessä:

Taulukko 2a: Fotodynaamisen hoidon teho ja antopaikassa tilapäisesti esiintyneet haittavaikutukset (kipu ja punoitus) eri valolähteitä käytettäessä AK:n hoidossa

Valolähde	Lääkevalmiste	Täydellinen paraneminen (%)	Antopaikan punoitus (%)			Antopaikan kipu (%)		
			lievä	keski-vaikea	vaikea	lievä	keski-vaikea	vaikea
Kapea spektri	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Leveä spektri	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

Kliininen teho arvioitiin uudelleen seurantakäynnillä 6 ja 12 kuukautta viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Uusiutumisosuus 12 kuukautta hoidon jälkeen oli hieman parempi Ameluzilla (41,6

%, [95 %:n luottamusväli: 34,4; 49,1]) kuin MAL-hoidolla (44,8 %, [95 %:n luottamusväli: 36,8; 53,0]). Siihen vaikutti käytetyn valon spektri siten, että kapean spektrin valolla saavutettiin paremmat tulokset. Ennen päätöstä aloittaa fotodynaaminen hoito olisi otettava huomioon, että tutkimushenkilön täydellisen paranemisen todennäköisyys 12 kuukautta viimeisen hoitokerran jälkeen oli kapean spektrin lamppuilla 53,1 % ja kaikilla lampputyypeillä 47,2 % Ameluz-hoidossa. Vastaavat prosentit MAL-hoidossa olivat 40,8 % ja 36,3 %. Keskimääräinen todennäköisyys sille, että potilaat tarvitsisivat vain yhden hoidon ja olisivat täysin parantuneita 12 kuukautta fotodynaamisen hoidon jälkeen, oli 32,3 % Ameluz-hoidossa ja MAL-ryhmässä 22,4 % kaikkien lamppujen osalta.

Kosmeettinen tulos arvioitiin 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen (alkutilanteen 0-piste pois lukien) seuraavasti: erittäin hyvä tai hyvä 43,1 prosentilla Ameluz-ryhmässä, 45,2 prosentilla MAL-ryhmässä ja 36,4 prosentilla lumelääkeryhmässä ja epätydyttävä tai heikentynyt 7,9 prosentilla, 8,1 prosentilla ja 18,2 prosentilla näissä ryhmissä.

Ameluz-valmistetta verrattiin myös lumelääkehoitoon satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 122 AK-potilasta. Punaisen valon lähde antoi joko kapean 630 nm:n spektrin valoannoksella 37 J/cm<sup>2</sup> (Aktilite CL 128) tai leveämmän yhtäjaksoisen 570–670 nm:n spektrin annoksella 170 J/cm<sup>2</sup> (Photodyn 750). Ensijaisena päätetapahtumana oli täydellinen paraneminen 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Fotodynaaminen Ameluz-hoito (66,3 %) oli merkitsevästi tehokkaampi kuin lumelääkehoito (12,5 %, p < 0,0001). Täydellisen paranemisen vaste oli parempi Ameluzilla (81,1 %) kuin lumelääkkeellä (20,9 %). Paranimisvaste ja siedettävyyttä määrättyivät valolähteen mukaan siten, että kapean spektrin valolla saavutettiin paremmat tulokset. Kliininen teho säilyi seuranta-aikana 6 ja 12 kuukautta viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Ennen päätöstä aloittaa fotodynaaminen hoito olisi otettava huomioon, että tutkimushenkilön täydellisen paranemisen todennäköisyys 12 kuukautta viimeisen hoitokerran jälkeen oli kapean spektrin lamppuilla 67,5 prosenttia ja kaikilla lampputyypeillä annetun hoidon osalta 46,8 prosenttia Ameluz-hoidossa. Todennäköisyys sille, että potilaat tarvitsisivat vain yhden Ameluz-hoidon ja olisivat täysin parantuneita 12 kuukautta hoidon jälkeen, oli keskimäärin 34,5 prosenttia kaikilla lampputyypeillä annetun hoidon osalta.

Taulukko 2b: Fotodynaamisen hoidon teho ja antopaikassa tilapäisesti esiintyneet haittavaikutukset (kipu ja punoitus) eri valolähteitä käytettäessä AK:n hoidossa

Valolähde	Lääke-valmiste	Täydellinen paraneminen (%)	Antopaikan punoitus (%)			Antopaikassa ilmenevä kipu (%)		
			lievä	keski-vaikea	vaikea	lievä	keski-vaikea	vaikea
Kapea spektri	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Leveä spektri	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

Molemmista AK-tutkimuksissa paranemisvaste oli parempi kapean spektrin valohoidossa, mutta antopaikan haittavaikutusten esiintyvyys ja voimakkuus (esimerkiksi ohimenevä kipu, punoitus) lisääntyivät näillä laitteilla hoidetuilla potilailla (katso edellä olevat taulukot ja kohta 4.8).

Kosmeettinen tulos arvioitiin erittäin hyväksi 47,6 prosentilla Ameluz-ryhmän tutkimushenkilöistä ja 25,0 prosentilla lumelääkeryhmän tutkimushenkilöistä. Kosmeettinen tulos arvioitiin epätydyttäväksi tai huonoksi 3,8 prosentilla Ameluz-ryhmän tutkimushenkilöistä ja 22,5 prosentilla lumelääkeryhmän tutkimushenkilöistä.

Kenttäkarsinogeneesissa ihoalueella on useita AK-leesioita ja taustalla on todennäköisesti ympäröivän alueen aktiivinen vaurio (tunnetaan kenttäkarsinogeneesina tai kenttämuutoksena); tämän alueen laajuus ei ole välttämättä havaittavissa silmin tai lääkärintarkastuksessa. Kolmannessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon otettiin 87 potilasta, verrattiin Ameluz-valmistetta ja lumelääkettä hoidettavilla kentillä, joilla jokaisella oli 4-8 aktiivisen keratoosin aiheuttamaa leesiota (kenttäkarsinogeneesi, field cancerization), jotka olivat entintään 20 cm<sup>2</sup>:n kenttäalueella. Punainen valolähde tuotti kapean, noin 635 nm:n spektrin valoannoksella 37 J/cm<sup>2</sup>



(BF-RhodoLED). Ameluz oli parempi kuin lumelääke tarkasteltaessa potilaan täydellistä paranemista (Ameluz-valmisteella 90,9 % vs. lumelääkkeellä 21,9 %;  $p < 0,0001$ ) ja leesioiden täydellistä häviämistä (Ameluz-valmisteella 94,3% vs. lumelääkkeellä 32,9%;  $p < 0,0001$ ), kun kontrollit tehtiin 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon (PDT-hoito) jälkeen. 96,9 %:lla potilaista, joilla oli aktiivisen keratoosin aiheuttamia leesioita kasvoilla tai otsassa, kaikki leesiot hävisivät, ja 81,8 %:lla potilaista, joilla oli aktiivisen keratoosin aiheuttamia leesioita päänahassa, leesiot hävisivät kokonaan. Lievän vaikeusasteen leesiot hävisivät 99,1 %:lla Ameluz-hoitoa saaneista potilaista vs. 49,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, keskivaikean vaikeusasteen leesioiden hoidossa nämä luvut olivat vastaavasti 91,7 % vs. 24,1 %. Kun fotodynaamista terapiaa oli annettu vasta yhden kerran, potilaan täydellinen paraneminen saavutettiin 61,8 %:lla Ameluz-hoitoa saaneista vs. 9,4 %:lla lumelääkettä saaneista, ja leesioiden täydellinen paraneminen saavutettiin vastaavasti 84,2 %:lla vs. 22,0 %:lla.

Kliininen teho säilyi viimeisen PDT-hoitokerran jälkeen 6 ja 12 kuukauden seurantajaksojen ajan. Ameluz-hoidon jälkeen 6,2 % leesioista uusiutui 6 kuukauden jälkeen ja lisäksi 2,9 % uusiutui 12 kuukauden jälkeen (lumelääke: 1,9 % leesioista uusiutui 6 kuukauden ja lisäksi 0 % uusiutui 12 kuukauden jälkeen). Uusiutumisosuudet potilailla olivat Ameluz-hoidossa 24,5 % ja lumelääkkeellä 14,3 % 6 kuukauden jälkeen ja lisäksi vastaavasti 12,2 % ja 0 % 12 kk:n hoidon jälkeen.

Tässä tutkimuksessa käytetty kenttähoito mahdollisti ihon laadun muutosten arvioinnin lähtötilanteessa ja 6 ja 12 kuukautta viimeisen fotodynaamisen hoidon (PDT-hoidon) jälkeen. Alla olevassa taulukossa esitellään niiden potilaiden prosentiosuudet, joilla oli ihovaurioita ennen PDT-hoitoa ja 12 kuukautta PDT-hoidon jälkeen. Kaikki ihon laadun parametrit hoidetulla alueella paranevat jatkuvasti 12 kuukauden seuranta-ajankohtaan asti.

Taulukko 3a: Ihon laadun parametrit hoidetulla alueella 12 kuukautta kestäneen seurantajakson aikana

Ihovaurion tyyppi	Vaikeusaste	AMELUZ		Lumelääke	
		Ennen PDT-hoitoa (%)	12 kk PDT-hoidon jälkeen (%)	Ennen PDT-hoitoa (%)	12 kk PDT-hoidon jälkeen (%)
Karheus/ kuivuus/ hilseily	Ei lainkaan	15	72	11	58
	Lievä	50	26	56	35
	Keskivaikea/vaikea	35	2	33	8
Hyper-pigmentaatio	Ei lainkaan	41	76	30	62
	Lievä	52	24	59	35
	Keskivaikea/vaikea	7	0	11	4
Hypo-pigmentaatio	Ei lainkaan	54	89	52	69
	Lievä	43	11	44	27
	Keskivaikea/vaikea	4	0	4	4
Laikukas tai epäsäännöllinen pigmentaatio	Ei lainkaan	52	82	48	73
	Lievä	44	17	41	15
	Keskivaikea/vaikea	4	2	11	12
Arpeutumis-aste	Ei lainkaan	74	93	74	89
	Lievä	22	7	22	12
	Keskivaikea/vaikea	4	0	4	0
Atrofia	Ei lainkaan	69	96	70	92
	Lievä	30	4	30	8
	Keskivaikea/vaikea	2	0	0	0

Ameluzin tehoa ja turvallisuutta fotodynaamisessa päivänvalohoidossa tutkittiin satunnaistetussa, havainnoitsijan suhteen sokkoutetussa, yksilönsisäisessä faasin III tutkimuksessa, johon osallistui 52 potilaista, joilla oli 3-9 AK:ta kummallakin puolella kasvoja ja/tai päänahkaa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin Ameluzin yhdenvertaisuutta voiteen kanssa, joka sisältää 16 % metyyli-aminolevulinaattia (MAL, metyyli-[5-amino-4-okso-pentanoaatti]) ja joka on kaupallisesti rekisteröity käytettäväksi PDT-päivänvalohoidossa. Kasvojen/päänahan kumpikin puoli hoidettiin yhdellä näistä kahdesta

valmisteesta. PDT-päivänvalohoito toteutettiin ulkona olemalla täydessä päivänvalossa jatkuvasti 2 tunnin ajan. Aurinkoisina päivinä potilas sai hakeutua varjoon, jos hän tunsu olonsa epämukavaksi suorassa auringonvalossa. Sateiset jaksot tai sisätiloissa vietetty aika pidensivät altistusaikaa ulkona vastaavasti. Päivänvalo ei välttämättä ole riittävä Ameluz-päivänvalohoidon toteuttamiseen talvikuukausien aikana joissakin Euroopan osissa. Fotodynaaminen Ameluz-päivänvalohoito on toteutettavissa Etelä-Euroopassa vuoden ympäri, Keski-Euroopassa helmikuusta lokakuuhun ja Pohjois-Euroopassa maaliskuusta lokakuuhun.

Leesioiden täydelliset parantumisprosentit olivat yhteen PDT-päivänvalohoitokertaan yhdistetyllä Ameluz-valmisteella 79,8 % ja MAL-vertailuvalmisteella 76,5 %. Tutkimuksessa osoitettiin, että Ameluz-valmiste on yhdenvertainen MAL-voiteeseen verrattuna [alaraja 97,5 % - luottamusväli 0,0]. Hoitojen haittavaikutukset ja siedettävyys olivat keskenään vertailukelpoisia.

Taulukko 3b: Täydellinen paraneminen (Täysin parantuneiden yksittäisten leesioiden prosentiosuus)

	N	BF-200 ALA Keskiarvo ± <u>keskihajonta</u> (%)	N	MAL Keskiarvo ± <u>keskihajonta</u> (%)	Alaraja 97,5% Luottamusväli	P-arvo
PPS – yhdenvertaisuus	49	79,8 +/- 23,6	49	76,5 +/- 26,5	0,0	<0,0001
FAS – paremmuus	51	78,7 +/- 25,8	51	75,0 +/- 28,1	0,0	0,1643

#### Tyvisolusyövän (basaliooma, BCC) hoito:

Ameluzin tehoa ja turvallisuutta < 2 mm paksun tyvisolusyövän (basaliooma, BCC) hoidossa on arvioitu 281 potilaalla, jotka osallistuivat faasin III kliiniseen tutkimukseen. Tässä tutkimuksessa kaikkiaan 138 potilasta sai Ameluz-hoitoa. Kaikilla potilailla oli 1-3 tyvisolusyöpäleesiota kasvoilla/otsalla, kaljussa päänahassa, raajoissa ja/tai kaulassa/niskassa/vartalossa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin fotodynaamisen Ameluz-hoidon yhdenvertaisuutta voiteen kanssa, joka sisältää 16 % metyyli-aminolevulinaattia (MAL, metyyli-[5-amino-4-oksopentanoaatti]). Punainen valolähde tuotti kapean, noin 635 nm:n spektrin valoannoksella 37 J/cm<sup>2</sup> (BF-RhodoLED). Ensisijaisena päätetapahtumana oli täydellinen paraneminen 12 viikkoa viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen.

Potilaiden leesioiden täydelliset parantumisprosentit olivat Ameluz-valmisteella 93,4 % ja MAL-vertailuvalmisteella 91,8 %. Tutkimuksessa osoitettiin, että Ameluz-valmiste on yhdenvertainen MAL-voiteen kanssa [97,5 % -luottamusväli -6,5]. Tyvisolusyövän leesioista 94,6 % parani Ameluz-valmisteella, 92,9 % MAL-voiteella. Nodulaarisessa tyvisolusyövässä (BCC) 89,3 % leesioista parani Ameluz-valmistetta käytettäessä, 78,6 % MAL-voidetta käytettäessä. Hoitojen haittavaikutukset ja siedettävyys olivat keskenään vertailukelpoisia.

Kliininen teho arvioitiin uudelleen seurantakäynneillä 6 ja 12 kuukautta viimeisen fotodynaamisen hoidon jälkeen. Leesion uusiutumisosuudet 6 ja 12 kuukauden jälkeen olivat Ameluzia käytettäessä 2,9% ja 6,7 % ja MAL-voiteella 4,3% ja 8,2 %.

Taulukko 4: PDT-hoidon teho tyvisolusyövän hoidossa kaikilla potilailla ja valikoiduilla alaryhmillä

	Ameluz Potilaiden lukumäärä n (%)	Ameluz Täysin parantuneet potilaat n (%)	Ameluz Täysin parantuneet leesiöt n (%)	MAL Potilaiden lukumäärä n (%)	MAL Täysin parantuneet potilaat n (%)	MAL Täysin parantuneet leesiöt n (%)
Yhteensä	121	113 (93,4)	140 (94,6)	110	101 (91,8)	118 (92,9)
<b>Alaryhmät:</b>						
Potilaat, joilla yli 1 BCC	23 (19,0)	23/23 (100,0)	-	16 (14,5)	14/16 (87,5)	-
Pinnalliset (ainoastaan)	95 (78,5)	90/95 (94,7)	114/119 (95,8)	83 (75,5)	80/83 (96,4)	95/98 (96,9)
Nodulaariset (ainoastaan)	21 (17,4)	18/21 (85,7)	25/28 (89,3)	21 (19,1)	16/21 (76,2)	22/28 (78,6)

Muut (mukaan lukien pinnallisten ja nodulaaristen yhdistelmät)	5 (4,1)	5/5 (100,0)	1/1 (100,0)	6 (5,5)	5/6 (83,3)	1/1 (100,0)
Paksuus >1 mm	-	-	8/11 (72,7)	-	-	8/12 (66,7)
BCC pään alueella (ainoastaan)	13 (10,7)	10/13 (76,9)	14/17 (82,4)	14 (12,7)	10/14 (71,4)	12/17 (70,6)
BCC vartalossa (ainoastaan)	77 (63,6)	75/77 (97,4)	95/97 (97,9)	73 (66,4)	70/73 (95,9)	84/87 (96,6)

Potilaiden jakautuminen eri alaryhmiin oli samankaltainen molempilla tuotteilla, ja se vastaa jakaumaa yleisväestössä, jossa yli 70 % tyvisolusyövistä sijaitsee pään/vartalon alueella. Tällä alueella sijaitsevat tyvisolusyövät kuuluvat pääasiassa pinnalliseen alatyyppiin. Vaikka alaryhmät ovat liian pieniä merkitsevien johtopäätösten tekemiseksi yksittäisistä ryhmistä, kahden tuotteen jakaumat eri alaryhmiin ovat hyvin samankaltaiset. Siten ei vaikuta todennäköiseltä, että ne voisivat vaikuttaa negatiivisesti yhdenvertaisuuteen tutkimuksen ensisijaisessa päätepisteessä tai kaikissa alaryhmissä havaittuihin yleisiin suuntauksiin.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa tarkoituksena oli tutkia aminolevuliinihapolle herkistymisen mahdollisuutta 216 terveellä henkilöllä, 13 henkilölle (6 %:lle) kehittyi allerginen kosketusihottuma henkilöiden altistuttua jatkuvasti 21 vuorokauden ajan aminolevuliinihappo-annoksille, jotka olivat suurempia kuin normaalisti aurinkokeratoosin hoitoon käytettävät annokset. Allergista kosketusihottumaa ei ole havaittu tavanomaisissa hoito-olosuhteissa.

Aktiinisen keratoosin aiheuttamien leesioiden vaikeusasteen arviointiin käytettiin Olsenin ja muiden vuonna 1991 julkaisemaa asteikkoa (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738–743):

<b>Aste</b>		<b>Vaikeusasteen kliininen kuvaus</b>
0	ei leesiota	Ei näkyvää eikä käsin tunnusteltavaa aktiivisen keratoosin aiheuttamaa leesiota
1	lievä	Ympäristöstään kohoamattomia, vaaleanpunaisia täpliä, ei hyperkeratoosia tai punoitusta, käsin heikosti tunnusteltava, aktiivinen keratoosi tuntuu paremmin kuin näkyy
2	keski- vaikea	Vaaleanpunaiset tai punaiset näppylät ja punoittavat hyperkeratoottiset läiskät, melko paksu aktiivinen keratoosi, joka näkyy ja tuntuu selvästi
3	vaikea	Erittäin paksu ja/tai selkeästi erottuva aktiivinen keratoosi

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ameluzin -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa aktiivisen keratoosin.

Tyvisolukarsinooman osalta on olemassa koko valmisteryhmää koskeva poikkeuslupa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Imeytymistä ihmisen ihon kautta on tutkittu *in vitro* Ameluziin sisältyvän radioaktiivisesti merkityn 5-aminolevuliinihapon (ALA) avulla. Keskimääräinen kumulatiivinen imeytyminen ihmisen ihon kautta (mukaan lukien kertyminen verinahkaan) 24 tunnin kuluttua oli 0,2 prosenttia annostellusta annoksesta. Vastaavia tutkimuksia ei ole aktiivisen keratoosin aiheuttamien leesioiden vaurioittamasta ja/tai karheutumia sisältävästä ihmisen ihosta.

## Jakautuminen

Vaiheen II kliinisessä tutkimuksessa mitattiin 5-aminolevuliinihapon ja protoporfyrini IX:n pitoisuudet seerumissa sekä ALA:n pitoisuudet virtsassa ennen Ameluzin annostelua fotodynaamista hoitoa varten sekä 3 ja 24 tuntia hoidon jälkeen. Annostelun jälkeiset pitoisuudet eivät olleet nousseet annostelua edeltävistä luonnollisista pitoisuuksista, mikä osoitti, ettei paikallisen annostelun systeeminen imeytyminen ole merkittävää.

Farmakokineettinen maksimikäyttötutkimus tehtiin 12 potilaalla, joilla oli vähintään 10 lievää tai kohtalaista aktiivisen keratoosin aiheuttamaa lleesiota kasvoilla tai otsalla. Kokonainen putkilo lumelääkettä ja Ameluz-valmistetta levitettiin iholle, minkä jälkeen annettiin fotodynaamista hoitoa (PDT) kiinteissä jaksoissa. Sitten seurasi 7 vuorokauden hoidoton (washout-) jakso, minkä jälkeen arvioitiin aminolevuliinihapon ja protoporfyrini IX:n pitoisuudet plasmassa lähtötilanteessa ja Ameluz-hoidon jälkeen. Useimmilla potilailla havaittiin enintään 2,5-kertainen aminolevuliinihapon perusarvojen nousu Ameluz-valmisteen levittämisen jälkeen ensimmäisten 3 tunnin aikana, mikä on vielä aiemmin raportoitujen ja julkaistujen endogeenisten aminolevuliinihappopitoisuuksien normaaliarvojen rajoissa. Protoporfyrini IX -metaboliitin pitoisuudet plasmassa olivat yleensä kaikilla potilailla alhaiset, eikä protoporfyrini IX:n pitoisuuksien selvää nousua plasmassa havaittu yhdelläkään potilaalla Ameluz-valmisteen levittämisen jälkeen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille ihotoksisuustutkimusten tai tutkimuskirjallisuudessa raportoitujen toistuvan altistuksen toksisuuden, genotoksisuuden ja lisääntymistoksisuuden tutkimustulosten perusteella. Aminolevuliinihapolla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ksantaanikumi  
Soijapavun fosfatidyylikoliini  
Polysorbaatti 80  
Keskipitkäketjuiset triglyseridit  
Isopropyylialkoholi  
Dinatriumfosfaattidihydraatti  
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Propyleeniglykoli  
Natriumbentsoaatti (E211)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton putki: 18 kuukautta  
Avaamisen jälkeen: 12 viikkoa

### **6.4 Säilytys**

Säilytys jääkaapissa (2 – 8 °C).  
Pidä putki tiiviisti suljettuna avaamisen jälkeen.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Yksi ulkopakkaus, joka sisältää alumiiniputken, jonka sisäpinnalla on epoksi-fenolisuojalakka. Lateksitiiviste ja HDPE:stä valmistettu kierrekorkki. Yksi putki sisältää 2 g geeliä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lamppua on käytettävä käyttöohjeen mukaisesti. On käytettävä ainoastaan CE-merkittyjä, tarpeellisilla suodattimilla ja/tai heijastavilla peileillä varustettuja lamppeja, joiden avulla altistuminen lämmölle, siniselle valolle ja ultraviolettisäteilylle voidaan pitää mahdollisimman vähäisenä. Ennen tietyn lampun käyttämistä laitteen tekniset tiedot on tarkistettava sen varmistamiseksi, että tarkoitetun valospektrin vaatimukset täyttyvät. Sekä potilaan että valohoitoa antavan hoitohenkilöstön on noudatettava käytettävän valolähteen mukana toimitettuja turvaohjeita. Potilaan ja hoitohenkilöstön on käytettävä tarkoitukseen sopivia suojalaseja valohoidon aikana. Hoidettavien leesioalueiden ulkopuolella olevaa tervettä ihoa ei tarvitse suojata.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Saksa  
Puh: +49 214 87632 66  
Faksi: +49 214 87632 90  
Sähköposti: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/740/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. joulukuu 2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. marraskuuta 2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Biofrontera Pharma GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
D-51377 Leverkusen  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Ulkopakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ameluz 78 mg/g geeli  
5-aminolevuliinihappo

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi gramma sisältää aminolevuliinihappohydrokloridia määrän, joka vastaa 78 mg 5-aminolevuliinihappoa .

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Ksantaanikumi, soijapavun fosfatidyylikoliini, polysorbaatti 80, keskipitkäketjuiset triglyseridit, isopropyylialkoholi, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, natriumbentsoaatti (E211), puhdistettu vesi. Ks.lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

2 g geeliä

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Iholle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Hävitettävä 12 viikon kuluttua pakkauksen avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Pidä putki tiiviisti suljettuna avaamisen jälkeen.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Biofrontera Bioscience GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/11/740/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Putki**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ameluz 78 mg/g geeli  
5-aminolevuliinihappo  
Iholle

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2 g

**6. MUUTA**

Säilytä jääkaapissa.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Ameluz 78 mg/g geeli 5-aminolevuliinihappo

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Ameluz on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ameluzia
3. Miten Ameluzia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ameluzin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Ameluz on ja mihin sitä käytetään

Ameluz sisältää vaikuttavana aineena 5-aminolevuliinihappoa. Sitä käytetään:

- tunnustelemalla havaittavien ja melko paksujen **aktiivisten keratoosien** tai kokonaisten aktiivinen keratoosi -kenttien hoitamiseen kasvoissa ja päänahassa aikuisilla. Aktiiviset keratoosit ovat uloimman ihokerroksen muutoksia, joista voi seurata ihosyöpä.
- aiikusten sellaisen pinnallisen ja/tai nodulaarisen **tyvisolusyövän (basaliooma, BCC)** uusintahoitoon, jota ei voida leikata mahdollisen hoitoon liittyvän sairastuvuuden ja/tai huonon kosmeettisen tuloksen takia. Tyvisolusyöpä on ihosyöpä, joka voi aiheuttaa punoittavia, hilseileviä läikkiä tai yhden tai useampia pieniä kohoumia, jotka vuotavat verta helposti eivätkä parane.

Iholle levitetyn Ameluz-geelin vaikuttava aine muuttuu valoherkäksi aineeksi, joka kertyy vaurioituneisiin soluihin. Tarkoitukseen soveltuvalla valolla annetun valohoidon seurauksena syntyy herkästi reagoivia happipitoisia molekyylejä, jotka tuhoavat kohdesolut. Tämä hoito on nimeltään fotodynaaminen hoito (PDT).

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ameluzia

##### Älä käytä Ameluzia

- jos olet **allerginen**
  - 5-aminolevuliinihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
  - valoherkille aineille, joita kutsutaan porfyriineiksi
  - soijalle tai pähkinöille
- jos sinulla on veren punaisen pigmentin tuottamishäiriö, jota kutsutaan **porfyriaksi**
- jos sinulla on **valolle altistumisen aiheuttamia** (tai sen pahentamia)  **muita ihoreaktioita**.

##### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Ameluzia.

- Hyvin harvinaisissa tapauksissa fotodynaaminen hoito voi lisätä ohimenevän muistinmenetyksen (amnesian) kehittymisen riskiä.
- Ameluzin käyttöä ei suositella, jos käytät immuunisalpaajia.

- Vältä Ameluzin levittämistä
  - verta vuotaviin leesioihin.
  - silmiin tai limakalvoille.
  - ihoalueille, joilla on muita sairauksia tai tatuointeja, koska tämä voi estää hoidon onnistumista ja arviointia.
- Lopeta kaikki UV-hoidot ennen Ameluz-hoitoa.
- Vältä hoidettujen kohtien ja niitä ympäröivien ihoalueiden altistamista auringonvalolle 48 tunnin ajan hoidon jälkeen.

### Lapset ja nuoret

Aktiinisia keratooseja tai tyvisolukarsinoomia ei esiinny lapsilla ja nuorilla, paitsi erittäin harvinaisissa tapauksissa.

### Muut lääkevalmisteet ja Ameluz

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille myös, jos käytät valoallergiaa tai muita valoaltistuksesta johtuvia haitallisia reaktioita lisääviä lääkkeitä, joita ovat esimerkiksi

- **mäkikuisma** ja sitä sisältävät tuotteet: masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet
- **griseofulviini**: sieni-infektioiden hoitoon käytettävä lääke
- **nesteen poistumista** munuaisten kautta **lisäävät lääkkeet**, joiden vaikuttavan aineen nimi on usein tiatsidi- tai titsidi-loppuinen, kuten hydroklorotiatsidi
- tietyt **diabeteksen hoitoon käytettävät lääkkeet**, kuten glibenklamidi ja glimepiridi
- **mielenterveyden häiriöiden, pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon käytettävät lääkkeet**, joiden vaikuttavan aineen nimi on yleensä atsiini-loppuinen, kuten fenotiatsiini
- **bakteeriperäisen tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet**, joiden vaikuttava aine on sulfa-alkuinen tai oksasiini- tai sykliini-loppuinen, kuten tetrasykliini.

### Raskaus ja imetys

Ameluzin käyttöä raskauden aikana ei suositella, koska tiedot ovat riittämättömiä. Rintaruokinta on lopetettava 12 tunnin ajaksi Ameluzin käyttämisen jälkeen.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Ameluzilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### Ameluz sisältää

- natriumbentsoaattia: aine ärsyttää ihoa, silmiä ja limakalvoja lievästi.
- soijapavun fosfatidyylikoliinia: älä käytä tätä lääkettä, jos olet allerginen pähkinöille tai soijalle.
- propyleeniglykolia: saattaa ärsyttää ihoa.

## 3. Miten Ameluzia käytetään

Ameluzia käytetään vain iholla. Samalla hoitokerralla voidaan hoitaa yhtä tai useaa leesiota tai hoitokenttää. Aktiinisen keratoosin leesioiden tai kenttien fotodynaamisen hoidon valolähde voi olla päivänvalo tai punavalolamppu. Lääkäri päättää leesioitteesi perusteella kumpaa hoitovaihtoehtoa käytetään.

Tyvisolukarsinoomaan annetun fotodynaamisen hoidon valolähde on aina punavalolamppu.

### Aktiinisen keratoosin ja tyvisolukarsinooman leesioiden ja kenttien hoito punavalolampulla

#### Leesioiden valmistelu

Antopaikka pyyhitään ensin huolellisesti alkoholiin kastetulla vanulapulla ihon rasvan poistamiseksi. Hilseilevä iho ja pintakerrostumat poistetaan sitten tarkasti ja kaikkien leesioalueiden pinta karhuteetaan varovasti. Verenvuotojen aiheuttamista on vältettävä.

### Geelin levittäminen

Ameluzia levitetään leesioiden tai kenttien päälle ja noin 5 mm:n alueelle leesioiden tai kenttien ympärille noin 1 mm:n paksuisena kerroksena käsineillä suojatuilla sormenpäillä tai lastalla. Vältä geelin joutumista silmiin, sieraimiin, suuhun, korviin, limakalvoille tai verta vuotaville vaurioalueille. Geeliä saa sivellä vähintään yhden cm:n etäisyydelle näistä alueista. Vahingon sattuessa huuhtelee vedellä.

Geelin annetaan kuivua noin 10 minuutin ajan, minkä jälkeen hoidettava alue peitetään tiiviillä valoa läpäisemättömällä siteellä. Side poistetaan 3 tunnin kuluttua. Jäljellä oleva geeli pyyhitään pois.

### Valohoito punavalolampulla

Ameluzin käyttö edellyttää fotodynaamisen hoidon erityisosaamista, sillä siinä saatetaan tarvita punavalolamppua.

Hoidettavalle alueelle annetaan valohoitoa punaisella valolla heti puhdistamisen jälkeen. Hoidon tehoon ja haittavaikutuksiin, kuten tilapäiseen kipuun, vaikuttaa hoidossa käytetty valolähde. Sekä potilaan että valohoitoa antavan hoitohenkilöstön on hoidon aikana noudatettava käytettävän valolähteen mukana toimitettuja turvallisuusohjeita. Valohoidon aikana kaikkien läsnäolijoiden on käytettävä tarkoitukseen sopivia suojalaseja. Hoidettavan alueen ulkopuolista tervettä ihoa ei tarvitse suojata.

## **Aktiinisen keratoosin leesioiden ja kenttien hoitaminen päivänvalolla**

### Ennen hoitoa huomioitavaa

Käytä päivänvalohoitoa vain olosuhteissa, jotka ovat riittävän miellyttävät kaksi tuntia kestäväan ulkona oleskeluun (kun lämpötila > 10 °C). Jos sää on sateinen tai todennäköisesti muuttuu sateiseksi, älä käytä päivänvalohoitoa.

### Leesiokohtien valmistelu

Levitä aurinkovoidetta auringolle altistuvan ihon suojaamiseksi 15 minuuttia ennen leesiokohtien käsittelyä. Käytä vain sellaisia aurinkovoiteita, joissa on kemialliset suodattimet ja joiden suojakerroin on vähintään 30. Älä käytä aurinkovoiteita, joissa on fyysisiä suodattimia, esim. titaanioksidi, sinkkioksidi, koska nämä estävät valon imeytymisen ihoon ja voivat sen vuoksi vaikuttaa tehoon. Pyyhi sitten antopaikka huolellisesti alkoholiin kastetulla vanulapulla ihon rasvan poistamiseksi. Poista sitten hilseilevä iho ja pintakerrostumat tarkasti ja karheuta varovasti kaikkien leesioalueiden pinta. Vältä verenvuotojen aiheuttamista.

### Geelin levittäminen

Levitä Ameluzia leesioiden tai kenttien päälle ja noin 5 mm:n alueelle leesioiden tai kenttien ympärille käsineillä suojatuilla sormenpäillä tai lastalla.

Vältä geelin joutumista silmiin, sieraimiin, suuhun, korviin, limakalvoille tai verta vuotaville vaurioalueille siten, että sivelet geeliä vähintään yhden cm:n etäisyydelle näistä alueista. Vahingon sattuessa huuhtelee vedellä.

Tiivistä valoa läpäisemätöntä sidettä ei tarvita. Älä pyyhi geeliä pois päivänvalohoitokerran aikana.

### *Valohoito käytettäessä päivänvaloa aktiivisen keratoosin hoitoon*

Jos sääolosuhteet ovat sopivat (ks. edellä oleva kohta Ennen hoitoa huomioitava), sinun pitää mennä ulos 30 minuutin kuluessa geelin levittämisen jälkeen ja pysytellä jatkuvasti 2 tunnin ajan täydessä päivänvalossa. Kuumalla ilmalla on sallittua hakeutua varjoon. Jos ulkonaoloaika keskeytyy, tämä on korvattava pidemmällä valohoitoajalla. Kahden tunnin valo-altistuksen päätyttyä pese jäljelläoleva geeli pois.

### **Hoitokertojen määrä**

- Aktiivisen keratoosin vauriokohdat ja kentät hoidetaan yhdellä hoitokerralla.
- Tyvisolusyöpään annetaan hoitoa kahdella hoitokerralla, joiden välissä on yksi viikko.

Hoidetut vauriokohdat arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua hoidosta. Lääkäri määrittää kunkin ihovauriokohdan antaman vasteen ja tällöin hoito on ehkä toistettava.



Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Noin yhdeksällä kymmenestä käyttäjästä ilmenee levityskohdassa haittavaikutuksia, mikä osoittaa, että vaurioituneet solut reagoivat hoitoon.

Haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita, ja niitä esiintyy tyypillisesti valohoidon aikana tai 1–4 päivää hoidon jälkeen. Joissakin tapauksissa haittavaikutukset voivat kestää 1–2 viikkoa tai jopa pidempään. Vain harvoissa tapauksissa valohoito joudutaan keskeyttämään tai lopettamaan. Kun Amelux-hoitoa on annettu pitempien jaksojen ajan, ihon laadun parametrit paranevat usein jatkuvasti.

Alla lueteltuja haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä Ameluzia punavalolampun kanssa. Ameluz-tutkimuksessa, jossa käytettiin päivänvaloa, esiintyi samankaltaisia haittavaikutuksia, jotka olivat kuitenkin voimakkuudeltaan lievempiä. Joitakin antopaikan reaktioita on havaittu ennen valon käyttöä.

**Hyvin yleinen:** voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä henkilöstä

- antopaikan reaktiot
  - ihon punoitus
  - kipu (ml. kirvelevä)
  - ärsytys
  - kutina
  - nesteen kertymisen aiheuttama kudoksen turpoaminen
  - rupi
  - ihon hilseily
  - kovettuma
  - tuntoharhat, kuten pistely, kihelmöinti tai puutuminen

**Yleinen:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- antopaikan reaktiot
  - rakkulat
  - erityys
  - pieni pintahaava
  - muu reaktio
  - epämukavuuden tunne
  - lisääntynyt kipuherkkyys
  - verenvuoto
  - kuumotus
- päänsärky

**Melko harvinainen:** voi esiintyä 1 henkilöllä 100:sta

- antopaikan reaktiot
  - värimuutos
  - märkärakkulat
  - haavauma
  - turvotus
  - tulehdus
  - allerginen reaktio<sup>1</sup>
- rakkula
- ihon kuivuminen
- nesteen kertymisen aiheuttama silmäluomen turpoaminen, hämärtynyt näkö tai näön heikkeneminen

- epämiellyttävä, poikkeava kosketusaistimus
- vilunväristykset
- kuumotus, kuume, kuumat aallot
- tilapäinen muistinmenety<sup>1</sup>
- kipu
- hermostuneisuus
- haavavuoto
- uupumus
- ihottuma, punaiset tai purppuranpunaiset pilkut kehossa
- haavauma.

<sup>1</sup> Tiedot markkinoillaoloajalta

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Ameluzin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 – 8 °C).

Pidä putki tiiviisti suljettuna avaamisen jälkeen. Hävitä avatut voideputket 12 viikkoa kuluttua avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Ameluz sisältää**

- Vaikuttava aine on 5-aminolevuliinihappo .  
1 g Ameluzia sisältää 78 mg 5-aminolevuliinihappoa (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat:  
dinatriumfosfaattidihydraatti, isopropyylialkoholi, polysorbaatti 80, propyleeniglykoli, puhdistettu vesi, natriumbentsoaatti (E211), natriumdivetyfosfaattidihydraatti, soijapavun fosfatidyylikoliini, keskipitkäketjuiset triglyseridit, ksantaanikumi. Ks. kohta 2.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Ameluz on valkoista tai kellertävää geeliä.

Jokainen pakkaus sisältää yhden alumiiniputken, jossa on 2 grammaa geeliä ja joka on suljettu PE-kierrekorkilla.

### **Myyntiluvan haltija**

Biofrontera Bioscience GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen, Saksa

Tel: +49 214 87632 66, Fax: +49 214 87632 90

E-mail: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

### **Valmistaja**

Biofrontera Pharma GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen, Saksa  
Tel: +49 214 87632 66, Fax: +49 214 87632 90  
E-mail: [ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**BE, BG, CZ, DE, EE, EL, HR, IE, IS, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, PL, PT, RO, SI, SK, UK**

Biofrontera Pharma GmbH,  
Allemagne / Deutschland / Duitsland / Германия / Německo / Saksamaa / Γερμανία / Njemačka /  
Germany / Þýskaland / Germania / Vācija / Vokietija / Németország / Il-Ġermanja / Niemcy /  
Alemanha / Nemčija / Nemecko,  
Tél / Tel: / Тел. / Tel / Τηλ / Sími / Tel.: +49 214 87632 66,  
[ameluz@biofrontera.com](mailto:ameluz@biofrontera.com)

#### **Danmark**

Desitin Pharma A/S  
Tlf: +45 33730073  
[desitin@desitin.dk](mailto:desitin@desitin.dk)

#### **Österreich**

Pelpharma Handels GmbH  
Tel: +43 2273 70 080  
[ameluz@pelpharma.at](mailto:ameluz@pelpharma.at)

#### **España**

Biofrontera Pharma GmbH sucursal en España  
Tel: 900 974943  
[ameluz-es@biofrontera.com](mailto:ameluz-es@biofrontera.com)

#### **Suomi/Finland**

Biofrontera Pharma GmbH  
Saksa/Tyskland  
Puh/Tel: 0800 917631  
[ameluz-fi@biofrontera.com](mailto:ameluz-fi@biofrontera.com)

#### **France**

Biofrontera Pharma GmbH  
Allemagne  
Tél: 0800 904642  
[ameluz-fr@biofrontera.com](mailto:ameluz-fr@biofrontera.com)

#### **Sverige**

Desitin Pharma AS  
Norge  
Tfn: +47 671592 30  
[firmapost@desitin.no](mailto:firmapost@desitin.no)

#### **Norge**

Desitin Pharma AS  
Tlf: +47 671592 30  
[firmapost@desitin.no](mailto:firmapost@desitin.no)

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**LIITE IV**  
**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN**  
**MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt 5-aminolevuliinihappoa (keratoosi) koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Markkinoillaoloajan aikana vastaanotettiin tiedot 20 tapauksesta, jotka viittasivat antopaikan yliherkkyyteen Ameluz-valmisteen käytön yhteydessä. 12 tapauksessa reaktiot alkoivat ennen valohoitoa. Lisäksi löydettiin julkaisu, jossa raportoitiin kosketusihottuman esiintymisestä 5-aminolevuliinihappo- tai metyyli-aminolevuliinihappohoidon jälkeen. Tutkimuksessa raportoitiin positiivisista allergiatesteistä. Tämän vuoksi suositellaan, että antopaikan yliherkkyys lisätään lääkkeen haittavaikutuksena valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

5-aminolevuliinihappoa (keratoosi) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että 5-aminolevuliinihappoa (keratoosi) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.